

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Догадина Сергея Анатольевича на диссертацию Таскиной Елизаветы Сергеевны на тему: «Некоторые патогенетические факторы развития фиброза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки у пациентов с эндокринной офтальмопатией», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология.

1. Актуальность темы диссертации.

Работа Таскиной Е.С. посвящена одной из самых сложных патологии в эндокринологии и офтальмологии - эндокринной офтальмопатии (ЭОП). По современным представлениям, ЭОП рассматривается как хроническое аутоиммунное заболевание, тесно связанное с патологией щитовидной железы: в 95% % случаев ЭОП развивается при диффузном токсическом зобе, в 5% - при аутоиммунном тиреоидите у эутиреоидных/гипотиреоидных пациентов. Заболевание характеризуется патологическими изменениями в мягких тканях орбиты: ретробульбарной клетчатке, экстраокулярных мышцах, а также вовлечением в патологический процесс придаточного аппарата глаза, зрительного нерва и роговицы. Хроническое прогрессирующее течение болезни приводит к дистрофическим изменениям мягких ретробульбарных тканей с последующим развитием фиброза. У пациентов с прогрессирующей ЭОП существует угроза значительного снижения зрительных функций, обусловленная оптической нейропатией или изъязвлением роговицы, что имеет важное медицинское и социальное значение.

К сожалению, до сих пор отсутствуют единые подходы к диагностике и лечению ЭОП, что в большей мере обусловлено недостаточным пониманием особенностей патогенеза этого заболевания.

Поэтому исследование Е.С. Таскиной, посвященное изучению патогенетических факторов развития фиброза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки у пациентов с эндокринной офтальмопатией,

является весьма актуальным и, несомненно, имеет научную и практическую значимость.

2. Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

В диссертационном исследовании Таскиной Е.С. впервые показано изменение концентрации определенных иммунологических показателей в сыворотке крови в разные фазы активности ЭОП: в активную фазу заболевания одновременно повышается концентрация антител к рецептору тиреотропного гормона и интерлейкина 17, что свидетельствует об аутоиммунном напряжении. Неактивная ЭОП в стадии фиброза мягких тканей орбиты характеризуется повышенным уровнем интерлейкина 23.

Впервые выявлен дисбаланс между содержанием матриксной металлопротеиназы 13 и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 у пациентов с ЭОП разных фаз активности. В активную фазу заболевания значение данных показателей повышено. В неактивную ЭОП в стадии фиброза мягких ретробульбарных тканей отмечена повышенная концентрация только матриксной металлопротеиназы 13, протеолитического фермента, разрушающего внеклеточный матрикс, а содержание тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 соответствует референсным границам контрольной группы.

После проведенного исследования Таскиной Е.С. установлено, что концентрация сульфатированных гликозаминогликанов, возможных стимуляторов пролиферации орбитальных фибробластов, и растворимой формы молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 в сыворотке крови повышена у всех пациентов с ЭОП, независимо от фазы активности заболевания. В то время как максимальное содержание ВВ-изоформы тромбоцитарного фактора роста выявлено только в активную фазу заболевания.

Впервые автором выявлены новые патогенетические механизмы влияния пульс-терапии глюкокортикостероидами при активной ЭОП:

иммуносупрессивное действие обусловлено значительным снижением титра антител к рецептору тиреотропного гормона и уровня интерлейкина 17. Пульс-терапия глюкокортикостероидами обладает слабым ингибирующим влиянием на содержание тканевого ингибитора металлопротеиназ 1, сульфатированных гликозаминогликанов, ВВ-изоформы тромбоцитарного фактора роста и растворимой формы молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1.

Автором предложен оригинальный способ ранней диагностики активной фазы ЭОП, основанный на расчете дискриминантных функций с использованием значений антител к рецептору тиреотропного гормона, интерлейкина 17, ВВ-изоформы тромбоцитарного фактора роста и матриксной металлопротеиназы 13 в сыворотке крови.

Полученные в данной диссертационной работе результаты, безусловно, обладают научной новизной, а научные положения, выводы и рекомендации представляются весомыми и научно обоснованными.

3. Теоретическая и практическая значимость работы.

Диссертационная работа Таскиной Е.С. имеет важную теоретическую и практическую значимость. В результате проведенного исследования выявлены новые закономерности развития фиброза экстраокулярных мышц и/или ретробульбарной клетчатки у пациентов с ЭОП. Установлена активация различных профиброгенных факторов в активную фазу заболевания, а также наличие дисбаланса в системе «матриксной металлопротеиназы 13 и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1» с преобладанием деструктивных процессов в межклеточном матриксе соединительной ткани. Описаны особенности в продукции интерлейкинов 17 и 23 в разные стадии ЭОП: в активную фазу болезни повышен уровень интерлейкина 17, а в неактивную фазу в стадии фиброза установлено увеличение концентрации интерлейкина 23. Выявлено наличие эндотелиальной активации при всех фазах активности заболевания. Автором

описаны патогенетические механизмы влияния пульс-терапии глюкокортикостероидами при активной фазе ЭОП.

Рассчитанные пороговые значения для антител к рецептору тиреотропного гормона, интерлейкина 17, матричной металлопротеиназы 13, тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 и ВВ-изоформы тромбоцитарного фактора роста, характеризующие активность ЭОП, позволят улучшить диагностику пациентов с данным заболеванием, а также определить прогноз и индивидуальную тактику наблюдения.

Для подтверждения наличия ЭОП в дополнение к стандартному обследованию автором предложено определять концентрацию сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови.

4. Степень достоверности и обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации базируется на логически обоснованном научном подходе. Исследование одобрено ЛЭК ВО ЧГМА МЗ РФ. Клиническое исследование выполнено в репрезентативной выборке мужчин и женщин (65 чел). Обследование включало эндокринологическое, офтальмологическое и лучевое (КТ) обследования, а также исследования в крови иммунологических и биохимических показателей. В результате были сформированы три группы: клинических здоровые, пациенты с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы без ЭОП и клиническая группа, которая была разделена на две подгруппы (активная и неактивная ЭОП). В исследование вошли пациенты с ЭОП средней степени тяжести в вовлечением в процесс обоих глаз. У пациентов активной фазы изучаемые показатели были исследованы до и после терапевтического лечения (пульс терапии глюкокортикоидами).

Автором использованы современные и информативные методы исследования, адекватные поставленным задачам. Использованные в работе

эндокринологические и офтальмологические методы, критерии диагностики и классификации ЭОП являются унифицированными и общепринятыми.

Математический анализ проведен с использованием современных статистических методов. Репрезентативность выборки пациентов и использование новейших методов исследования позволили автору выполнить поставленные задачи и получить результаты, определяющие научную новизну работы.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений. Сформулированные задачи исследования соответствуют поставленной цели. Научные положения на защиту и выводы обоснованы и логически вытекают из полученных в ходе исследования данных.

5. Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, уже внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии, офтальмологии, госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, а также в работу эндокринологического отделения ГУЗ «Краевая клиническая больница № 1» г. Читы, а также могут быть широко использованы в специализированных медицинских учреждениях для диагностики субклинических форм, а также прогноза течения ЭОП.

6. Структура диссертационной работы.

Диссертация Таскиной Е.С. «Некоторые патогенетические факторы развития фиброза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки у пациентов с эндокринной офтальмопатией» составлена по традиционному плану, содержит введение, главы: обзор литературы; материалы и методы исследования; главу, посвященную результатам собственных исследований, главу обсуждения полученных результатов, выводы и список литературы.

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 рисунками, содержит 20 таблиц. Список литературы включает 212 источников (59 отечественных и 153 зарубежных авторов).

Во введении автор убедительно показала актуальность выбранной темы диссертации, сформулировала цель и задачи исследования, его научную новизну, теоретическую и практическую значимость. Даны положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы, в котором подробно представлены современные сведения о заболеваемости и патогенезе ЭОП. Также описаны основные подходы в диагностике и лечении данного заболевания. Обозначены проблемы, связанные с необходимостью дальнейшего углубленного изучения фиброгенеза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки. Определена актуальность диссертационного исследования. Знакомство с обзором литературы свидетельствует о хорошем владении автором современными литературными сведениями по изучаемой проблеме.

Вторая глава представляет материалы и методов исследования. Исследование выполнено на репрезентативной выборке 65 человек (130 глаз) в возрасте 43 [35; 50] лет. Сформированы 3 группы наблюдения: 32 пациента с ЭОП средней степени тяжести разных фаз активности (клиническая группа), 18 пациентов с аутоиммунной патологией щитовидной железы без ЭОП (группа сравнения) и 15 здоровых лиц, сопоставимых по возрастным и гендерным параметрам (контрольная группа). Проводилось не только общеклиническое и офтальмологическое обследование, но и исследование сыворотки крови на определения ряда лабораторных показателей. Дана характеристика обследованных лиц. Сформулированы критерии включения и исключения пациентов при формировании групп исследования. Используемые методы являются современными и полностью соответствуют для реализации поставленных задач. Методы статистической обработки являются современными и применимыми для анализа фактического материала, собранного автором.

Третья глава посвящена описанию и анализу результатов собственных исследований автора. В данной главе представлены данные по уровню

изучаемых лабораторных показателей в сыворотке крови, тщательно проанализированы их корреляционные взаимоотношения и различия в группах исследования. Рассчитаны относительный риск и отношение шансов развития активной фазы заболевания при повышении концентрации антител к рецептору тиреотропного гормона, интерлейкина 17, матричной металлопротеиназы 13, тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 и ВВ-изоформы тромбоцитарного фактора роста в сыворотке крови.

Отдельная подглава посвящена расчету корреляций между изучаемыми показателями в каждой группе наблюдения. На основе проведенного корреляционного анализа выбраны 4 наиболее значимых лабораторных показателя (антитела к рецептору тиреотропного гормона, интерлейкин 17, матричная металлопротеиназа 13 и ВВ-изоформа тромбоцитарного фактора роста) для использования в диагностической модели активной фазы ЭОП и расчета дискриминантных функций f_1 и f_2 . При значении $f_1 < f_2$ диагностируют активную ЭОП, а при значении $f_1 > f_2$ - неактивную фазу заболевания.

В главе – «Обсуждение полученных результатов» автором представлены итоги выполненного исследования и подробно обсуждаются полученные результаты в сравнении с отечественными и зарубежными исследованиями. По результатам проведенного исследования созданы схемы, представляющие некоторые аспекты патогенеза ЭОП в различные фазы активности заболевания.

Диссертационную работу завершают 5 выводов и 3 практические рекомендации. Выводы аргументировано вытекают из содержания диссертации, полностью отражают результаты исследования, соответствуют поставленной цели и задачам, подтверждают положения, выносимые на защиту. Сформулированные практические рекомендации конкретны и способствуют повышению качества диагностики пациентов с ЭОП.

По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и

науки Российской Федерации. Защищен патентом (№ 2687082 от 24.09.2018) способ ранней диагностики активной фазы ЭОП, позволяющий диагностировать активность заболевания в субклиническую стадию со стертыми клиническими проявлениями.

Общее впечатление от рецензируемой работы хорошее. Исследования актуальны и представляют несомненную научно-практическую ценность. Диссертация изложена научным литературным языком и удобочитаема.

Автореферат в полном объеме раскрывает содержание диссертации.

7. Возникшие в ходе рецензирования вопросы и замечания.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы Е.С. Таскиной нет.

С целью дискуссии предлагаются следующие вопросы:

1. Был ли достигнут медикаментозный эутиреоз у пациентов с ЭОП и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (с гипертиреозом и гипотиреозом) перед началом исследования?

2. Какие из исследованных иммунологических и биохимических показателей крови у пациентов с сочетанной аутоиммунной патологией могут отражать активность аутоиммунного процесса в орбитах и какие - в щитовидной железе?

Заключение

Диссертация Елизаветы Сергеевны Таскиной на тему: «Некоторые патогенетические факторы развития фиброза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки у пациентов с эндокринной офтальмопатией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи по установлению ряда пусковых факторов фиброгенеза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки

при эндокринной офтальмопатии, имеющее существенное значение для медицинской науки и практики.

Диссертационная работа по актуальности, методическому уровню, новизне, научной и практической значимости полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., пунктам 2 и 9 паспорта специальности 14.03.03 – патологическая физиология, а ее автор заслуживает присуждение искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

На обработку и размещение моих персональных данных в сети «интернет» согласен

Заведующий лечебно-диагностическим отделением

Краевого эндокринологического центра

КГБУЗ «Краевая клиническая больница»,

Профессор кафедры внутренних болезней №2

с курсом последиplomного обучения

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный

медицинский университет им. проф.

В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

 Догадин Сергей Анатольевич

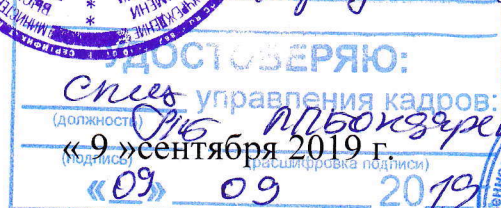
Подпись доктора медицинских наук, профессора Догадина С.А. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

 Медведева Н.Н.

Медведева Надежда Николаевна



ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел.: 8 (391) 220-15-08; веб-сайт: www.krasgmu.ru; e-mail: rector@krasgmu.ru